

⑫ DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②2 Date de dépôt : 17.07.97.

③0 Priorité :

④3 Date de mise à la disposition du public de la  
demande : 22.01.99 Bulletin 99/03.

⑤6 Liste des documents cités dans le rapport de  
recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du  
présent fascicule*

⑥0 Références à d'autres documents nationaux  
apparentés :

⑦1 Demandeur(s) : UNIVERSITE DE PICARDIE JULES  
VERNE ETABLISS PUBLIC A CARACT SCIENT ET  
CULT — FR.

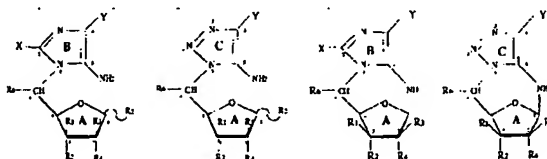
⑦2 Inventeur(s) : EWING DAVID, GOETHALS GERARD  
ANDRE DANIEL, MACKENZIE GRAHAM, POSTEL  
DENIS GHISLAIN, RONCO GINO LINO, VANLEM-  
MENS PIERRE PAUL, VANBAELINGHEM LAURENCE  
PAULETTE et VILLA PIERRE JOSEPH.

⑦3 Titulaire(s) :

⑦4 Mandataire(s) : VILLA PIERRE.

⑤4 SYNTHESE REGIOSPECIFIQUE DE 5-AMINOIMIDAZOL ET 5-AMINOTRIAZO L-1-YL  
DESOXYGLYCOFURANOSE ET DE LEURS DERIVES 1,5'-CYCLO-5- (5'-DESOXY-B-D-  
GLYCOFURANOSYLAMINO).PRODIUTS OBTENUS ET LEURS APPLICATIONS.

⑤7 Procédé de synthèse régiospécifique, à partir d'un  
pentose ou d'un hexose, de composés imidazoliques ou  
triazoliques permettant d'obtenir des nucléosides inverses  
et analogues de nucléosides inverses imidazoliques de type  
5'(5-amino-imidazol-1-yl) -5'-désoxyglycofuranose substi-  
tués ou non en position -2 et / ou -4 et des nucléosides inver-  
ses et analogues de nucléosides inverses 1, 2, 3-  
triazoliques de type 5'(5-amino-triazol-1-yl) -5'-désoxygly-  
cofuranose substitués ou non en position -4 répondant res-  
pectivement aux formules générales I et II,



ainsi que leurs dérivés polycycliques, de type 1,5'-cyclo-  
5(5'-désoxy-(β-D-glycofuranosylamino)-imidazole et de  
type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-(β-D-glycofuranosylamino)-triazole  
répondant aux formules générales III et IV. Le groupe

d'atomes Y peut être choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B ou triazolique C.

La présente invention est caractérisée en ce que le procédé comprend au plus les étapes suivantes:

une première étape (a) de synthèse d'un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle,

une deuxième étape (b) de synthèse régiospécifique d'un nucléoside inverse ou analogues de nucléosides inverses imidazolique ou triazolique, une troisième étape (c) de cyclisation intramoléculaire conduisant à un hétérocycle oxadiazépinique.

Elle concerne également les produits obtenus par ce procédé ainsi que leurs applications, notamment comme médicament actif dans le domaine des antiviraux, des antibiotiques, des tumeurs pré malignes et malignes, des leucémies aiguës et chroniques.



**Synthèse régiospécifique de 5-aminoimidazol- et 5-aminotriazol-1-yl-désoxyglycofuranoses et de leurs dérivés 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-glycofuranosylamino). Produits obtenus et leurs applications.**

5 La présente invention concerne un procédé de synthèse régiospécifique de nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses dont la base est constituée d'un hétérocycle azoté de type imidazolique ou 1,2,3-triazolique, les composés obtenus étant de type 5'-(5-aminoimidazol-1-yl)-5'-désoxyglycofuranose substitués ou non en position -2 et / ou -4 ou encore de type 5'-(5-amino-triazol-1-yl)-5'-désoxyglycofuranose substitués ou non en position -4 ainsi  
10 que leurs dérivés polycycliques dans lesquels un groupement imidazolique ou triazolique est associé à une unité glycofurannique de manière à former un hétérocycle oxadiazépinique de type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-glycofuranosylamino) imidazole ou 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-glycofuranosylamino) triazole.

Elle concerne également les produits obtenus par ce procédé ainsi que leurs applications,  
15 notamment comme médicament.

Il est connu que les nucléosides imidazoliques sont des intermédiaires dans la biosynthèse des molécules puriques (J. M. Buchanan et coll., *Adv. Enzymol.* (1959) 21, 199-204) et que certains d'entr'eux ont des potentialités thérapeutiques dans des domaines aussi divers que celui des immunosuppresseurs (T. Inou et coll., *Transplantation Proc.* (1981) 8, 315-320), des  
20 antibiotiques (R. J. Suhadolnik, *Nucleoside Antibiotics* (1970) Wiley Interscience, New-York), des antiviraux (R. W. Sidwell et coll., *Science* (1972) 177, 705-711).

Il est connu également que des molécules antivirales, plus particulièrement celles efficaces contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) responsable du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), possèdent un hétérocycle diazépinique. Dans cette dernière  
25 catégorie on trouve par exemple (E. De Clercq, *J. Med. Chem.* (1995) 38, 2491-2517; E. Blair, *The Biochemist* (1995) 38, 23-27) :

- les dérivés Ro 5-3335, Ro 24-7429 et DPM 323 qui inhibent des protéases de VIH;
- les dérivés tétrahydro-imidazo-benzodiazépine-one (TIBO), l'imidazopyridodiazépine et la Nevirapine qui inhibent la transcriptase inverse de VIH.

30 Il est connu que la condensation de substrats imidazoliques substitués, sur des sites activés, conduit au mélange des deux isomères 1- et 3-imidazoliques (K. Okumura et coll., *J. Med. Chem.* (1974) 17, 846-855; D. F. Ewing et coll., *Carbohydr. Res.* (1991) 216, 387-396).

Il est connu également que les nucléosides 1,2,3-triazoliques ont des potentialités thérapeutiques dans des domaines aussi divers que celui des anti-infectieux (M. Kume et coll., *J. Antibiot.* (1993) 46:1, 177-192), des antiviraux notamment contre VIH (R. Alvarez et coll., *J. Med. Chem.* (1994) 37:24, 4185-4194) ou encore dans celui des antitumoraux (Y. S. Sanghvi et coll., *J. Med. Chem.* (1990) 33:1, 336-344).

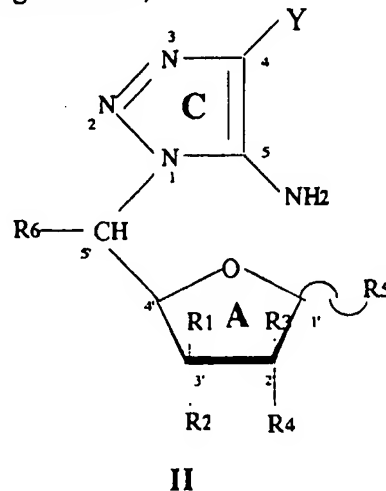
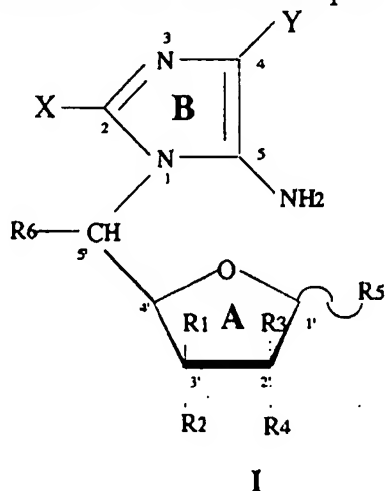
Il est connu également que des molécules antivirales, plus particulièrement celles efficaces contre le virus de l'immunodéficience humaine (VIH) responsable du syndrome de l'immunodéficience acquise (SIDA), possèdent un hétérocycle diazépique. Dans cette dernière catégorie on trouve par exemple (E. De Clercq, *J. Med. Chem.* (1995) 38, 2491-2517; E. Blair, *The Biochemist* (1995) 38, 23-27) :

- les dérivés Ro 5-3335, Ro 24-7429 et DPM 323 qui inhibent des protéases de VIH;
- les dérivés tétrahydro-imidazo-benzodiazépine-one (TIBO), l'imidazopyridodiazépine et la Nevirapine qui inhibent la transcriptase inverse de VIH.

L'un des buts de la présente invention est de décrire un procédé de synthèse régiospécifique, à partir d'un pentose ou d'un hexose, de composés imidazoliques ou triazoliques permettant d'obtenir des nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses imidazoliques de type 5'-(5-amino-imidazol-1-yl)-5'-désoxyglycofuranose substitués ou non en position -2 et / ou -4 et des nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses 1,2,3-triazoliques de type 5'-(5-amino-triazol-1-yl)-5'-désoxyglycofuranose substitués ou non en position -4 ainsi que leurs dérivés polycycliques, de type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-glycofuranosylamino) imidazole et de type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-glycofuranosylamino) triazole, possédant des éléments structuraux à la fois des nucléosides imidazoliques et de l'hétérocycle diazépique ou encore à la fois des nucléosides triazoliques et de l'hétérocycle diazépique. Le pentose est choisi par exemple parmi arabinose, lyxose, ribose, désoxyribose, xylose et l'hexose est choisi par exemple parmi glucose, galactose, allose, mannose.

Le but est atteint selon l'invention, par la synthèse de composés répondant aux formules générales I, II, III et IV.

Les composés répondant aux formules générales I et II possèdent une unité glycofuranosique A, liée à l'atome d'azote -1 de l'unité imidazolique B (formule générale I) ou à l'atome d'azote -1 de l'unité triazolique C (formule générale II).

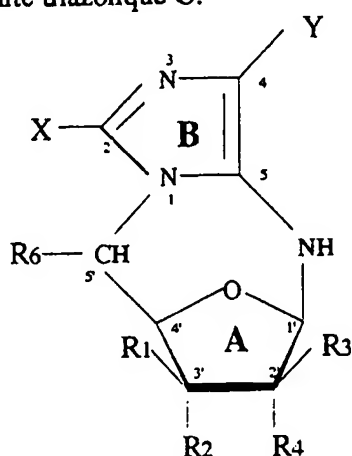


Dans l'unité A, les groupements R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> sont choisis par exemple parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN, N<sub>3</sub>, halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine.

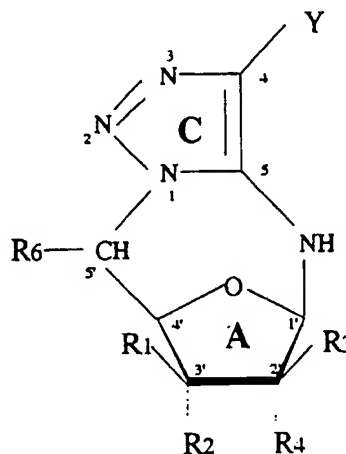
Le groupement  $R_5$  peut être choisi de préférence parmi OH, OR, OCOR avec R choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, ou faisant partie d'un groupement 1,2-acétal. L'atome ou groupe d'atomes  $R_6$  est choisi de préférence parmi H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCOR}$  avec R choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore  $R_6$  peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure.

Dans l'unité B, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi par exemple parmi H, alkyle, aryle, et dans les unités B et C le groupe d'atomes Y est choisi par exemple parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B ou triazolique C.

Les composés répondant aux formules générales III et IV possèdent un hétérocycle oxadiazépinique résultant de l'association de l'unité glycofurannique A et de l'unité imidazolique B ou de l'unité triazolique C.



III



IV

Dans l'unité A, les groupements  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  et  $R_6$  sont comme définis précédemment et dans les unités B et C, les atomes ou groupes d'atomes X et Y sont comme définis précédemment.

La présente invention est caractérisée en ce que le procédé comprend au plus les étapes suivantes :

une étape première (a) de synthèse d'un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type imidazolique,

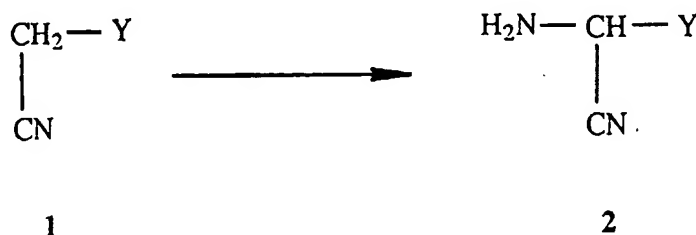
une deuxième étape (b) (ou première dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type triazolique) de synthèse régiospécifique d'un nucleoside inverse ou analogues de nucléosides inverses imidazolique ou triazolique,

une étape troisième (c) (ou deuxième dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type triazolique) de cyclisation intramoléculaire conduisant à un hétérocycle oxadiazépinique.

L'étape (c) peut être suivie de la modification des groupements X et Y, une des modifications du groupement Y permettant la création d'un hétérocycle supplémentaire reliant l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou de l'unité C à l'atome de carbone C-4 de l'unité B ou de l'unité C.

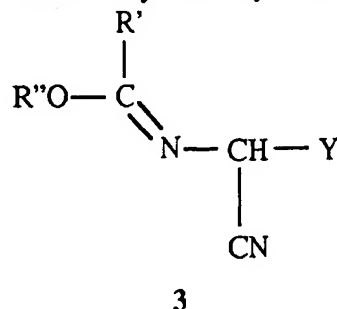
5 L'étape (a) de synthèse d'un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle se caractérise en ce qu'elle comprend la séquence suivante : une étape a<sub>1</sub> conduisant à un dérivé cyano-α-aminé, une étape a<sub>2</sub> conduisant à un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle.

10 L'étape a<sub>1</sub> est caractérisée par l'introduction, selon les méthodes de la littérature (G. Shaw, *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides* (1994) Plenum Press, New-York, 3, 263-420), du groupement aminé en position α sur le dérivé nitrile de type 1 pour conduire au dérivé cyano-α-aminé de type 2.



15 Le groupement Y est choisi par exemple parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide ou leurs précurseurs ou encore choisi de telle sorte qu'il permette directement ou indirectement la formation d'un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique porté par le cycle imidazolique B ou triazolique C.

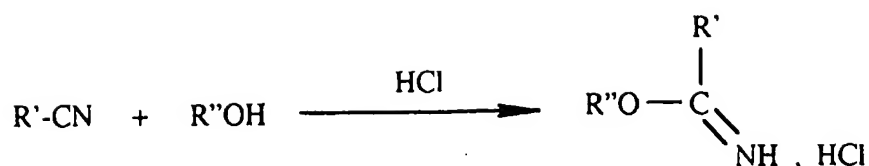
L'étape a<sub>2</sub>, conduisant à un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle de type 3,



20 dans lequel R' peut être choisi par exemple parmi H, méthyle, alkyle, aryle, R'' peut être choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, aryle, et comme défini précédemment (cf étape a<sub>1</sub>), est caractérisée en ce qu'elle peut être menée :

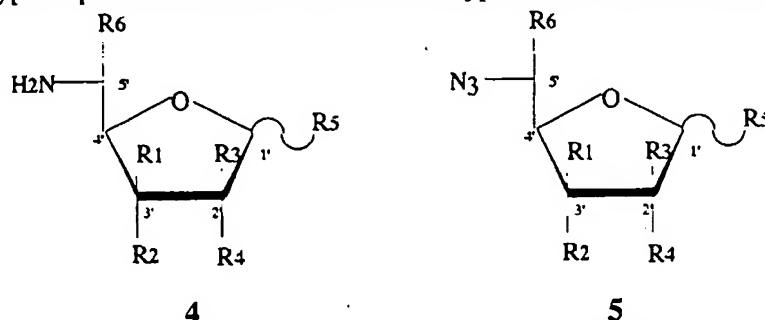
25 - soit en une étape, par réaction sur le dérivé de type 2 d'un orthoformiate de type R'-C(OR'')<sub>3</sub>, avec R' et R'' comme définis précédemment, dans un solvant polaire qui peut être choisi par exemple parmi acétonitrile, dichlorométhane, chloroforme, à la température appropriée ;

- soit en deux étapes : préparation du chlorhydrate d'imine ci-après,



par action, en présence de HCl anhydre à la température appropriée, du nitrile R'-CN avec R' comme défini précédemment, sur l'alcool R''OH, avec R'' comme défini précédemment suivie de sa condensation sur le dérivé de type 2, à la température appropriée, dans un solvant polaire qui peut être choisi par exemple parmi acétonitrile, dichlorométhane.

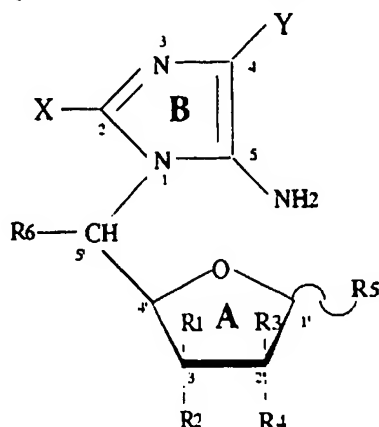
L'étape (b) de synthèse régiospécifique du nucléosides inverses ou analogues de nucléosides inverses se caractérise en ce qu'elle est réalisée pour les composés de type I par condensation de l'imidate de type 3 sur l'aminofuranose de type 4 ou encore pour les composés de type II par condensation d'un nitrile de type 1 sur l'azidofuranose de type 5,



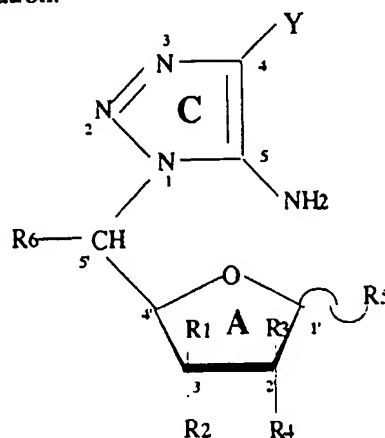
à la température appropriée, dans un solvant polaire choisi par exemple parmi acétonitrile, dichlorométhane, chloroforme, tétrahydrofurane, diméthylformamide, en présence ou non pour les composés de type I d'un acide faible protique ou aprotique choisi par exemple parmi les hydrohalogénates d'ammine, les halogénures d'ammonium, les acides de Lewis, les acides carboxyliques, ou encore pour les composés de type II en présence d'une base choisie par exemple parmi Ca(OH)<sub>2</sub>, KOH, NaOH, LiOH, un carbonate ou un hydrogénocarbonate alcalin ou alcalino-terreux, utilisée ou non en présence d'eau. Les dérivés aminofuranoses et les dérivés azidofuranoses peuvent être obtenus dans les conditions classiques de la littérature (P. Martin, *Thèse Doctorat* (1993) Amiens), consistant par exemple pour les aminofuranoses en la condensation directe d'ammoniac sur un pentose, ou un hexose, activé en C-5' (Fletcher T. W., *Carbohydr. Res.*, 77, 262 (1979)), ou encore consistant en la préparation de dérivés azotures, suivie de la réduction en dérivés amino par une hydrogénation catalytique ou par un hydrure métallique (Scriven E. F. V. *Chem. Reviews*, 88, 2, (1988)) ou encore PPh<sub>3</sub>-H<sub>2</sub>O (Mungall W. S. et coll. *J. Org. Chem.*, 40, 11 (1975)), ou encore pour les azidofuranoses par condensation d'un ion azoture sur un pentose, ou un hexose, activé en C-5', avec R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> comme définis précédemment.

Pour les composés de type I, cette étape (b) peut être réalisée soit après avoir isolé l'imidate 3 issu de l'étape (a), soit *in situ* dans le milieu réactionnel de l'étape (a).

Lorsque la condensation est terminée, le milieu réactionnel est filtré avec ou sans neutralisation préalable du catalyseur et le solvant est éliminé sous pression réduite. Le brut est purifié soit par chromatographie, soit par recristallisation.



I

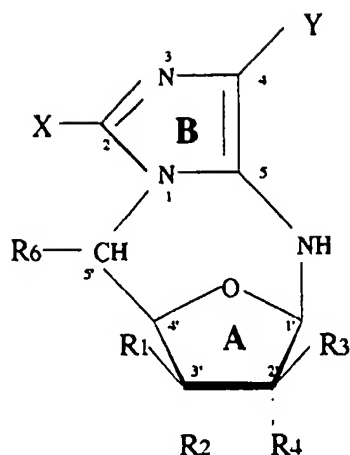


II

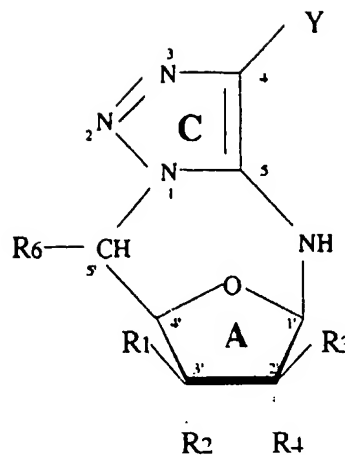
Dans les produits de type I et II obtenus, les groupements  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  sont choisis par exemple parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN,  $N_3$ , halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine, le groupement  $R_5$  est choisi de préférence parmi OH, OR, OCOR avec R choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, ou faisant partie d'un groupement 1,2-acétal, l'atome ou groupe d'atomes  $R_6$  est choisi de préférence parmi H,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OR$ ,  $-CH_2OCOR$  avec R choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore  $R_6$  peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi par exemple parmi H, alkyle, aryle, et le groupe d'atomes Y est choisi par exemple parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B ou triazolique C.

L'étape (b) peut être suivie de l'introduction de tout ou partie des groupements  $R_1$  à  $R_4$  et  $R_5$  souhaités, comme définis précédemment.

L'étape (c) de synthèse de dérivés polycycliques, possédant des éléments structuraux à la fois des nucléosides imidazoliques et de l'hétérocycle diazépinique, de type III ou encore possédant des éléments structuraux à la fois des nucléosides triazoliques et de l'hétérocycle diazépinique, de type IV se caractérise en ce qu'elle est réalisée par la cyclisation intramoléculaire résultant de l'attaque de l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou C sur le site anomérique de l'unité A.



III



IV

- 5 Dans les produits de type III et IV obtenus, les groupements  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  sont choisis par exemple parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN,  $N_3$ , halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine, l'atome ou groupe d'atomes  $R_6$  est choisi de préférence parmi H,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OR$ ,  $-CH_2OCOR$  avec R choisi par exemple parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore  $R_6$  peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi par exemple parmi H, alkyle, aryle, et le groupe d'atomes Y est choisi par exemple parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B (composés de type III) ou avec l'atome d'azote exocyclique du cycle triazolique C (composés de type IV).

15 Lorsque dans les dérivés de type I ou II,  $R_5$  appartient à un groupement 1',2'-acétal, il doit être procédé à la désacétalisation préalable régénérant le groupement OH anomérique. Cette réaction peut être réalisée dans un solvant hydroxylé SOH par acido-catalyse soit en phase homogène, soit en phase hétérogène. Le solvant hydroxylé SOH peut être l'eau, un alcanol, un mélange eau - alcanol, un mélange alcanol - alcanol, ou encore eau ou alcanol associé à un cosolvant non hydroxylé. L'alcanol peut être choisi par exemple parmi le méthanol, l'éthanol, le propanol. Le cosolvant non hydroxylé peut être choisi par exemple parmi le dioxane, le tétrahydrofurane.

20 L'acido-catalyse peut être réalisée par l'addition au milieu, d'acides organique ou minéral ou encore de résine acide. L'acide organique peut être choisi parmi les acides carboxyliques ou sulfoniques, comme par exemple les acides formique, acétique, trifluoroacétique, paratoluènesulfonique. L'acide minéral peut être choisi par exemple parmi les acides sulfurique, chlorhydrique, nitrique, phosphorique. La résine acide peut être choisie par exemple parmi Amberlite, Amberlyst, Dowex.

30 La cyclisation à partir des dérivés de type I ou II porteurs d'un groupement OH sur le site anomérique ( $R_5 = OH$ ) peut s'effectuer à la température appropriée dans un solvant polaire



anhydre en présence d'un acide minéral ou organique comme défini précédemment pour la désacétalisation ou encore d'un sel minéral. Le solvant polaire peut être choisi par exemple parmi méthanol, éthanol, alcanol. Le sel minéral peut être choisi par exemple parmi  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , les halogénures alcalins,  $\text{MgSO}_4$ , les sulfates alcalins. Selon la nature du catalyseur acide utilisé, sa concentration et les conditions opératoires retenues, les étapes de désacétalisation et de cyclisation peuvent avantageusement être conduites simultanément.

La cyclisation peut être accélérée après avoir activé le site anomérique de l'unité A.  $\text{R}_5$  peut alors être choisi par exemple parmi les halogénures comme par exemple chlorure, bromure, iodure, ou parmi les éthers comme par exemple méthylique, éthylique, alkylque, allylique, benzylique, aryle, ou parmi les esters comme par exemple acétate, propanoate, sulfonate, benzoate. Alors la cyclisation peut se réaliser dans un solvant aprotique anhydre en présence d'un acide de Lewis ou d'un dérivé silylé. Le solvant peut être choisi par exemple parmi dichlorométhane, dichloroéthane, tétrahydrofurane, acétonitrile. L'acide de Lewis peut être choisi par exemple parmi  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ . Le dérivé silylé peut être choisi par exemple parmi  $\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{tBuMe}_2\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$ .

L'étape (c) peut être suivie de la modification des groupements X et Y pour obtenir le produit final souhaité. La modification du groupement Y peut, par exemple, permettre de créer un hétérocycle supplémentaire reliant l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou de l'unité C à l'atome de carbone C-4 de l'unité B ou de l'unité C.

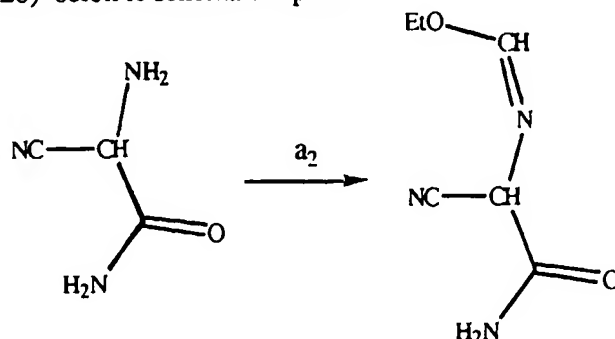
Un autre but de la présente invention est l'utilisation comme médicament des nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses imidazoliques ou triazoliques (conformes aux formules générales I et II) et de leurs dérivés polycycliques dans lesquels un groupement imidazolique et une unité glycofurannique sont associés de manière à former un hétérocycle oxadiazépinique ou encore un groupement triazolique et une unité glycofurannique sont associés de manière à former un hétérocycle oxadiazépinique (conformes aux formules générales III et IV).

L'utilisation vise notamment et sans que cela soit limitatif, les domaines des antiviraux, des antibiotiques, des tumeurs pré malignes et malignes, des leucémies aiguës et chroniques.

A titre d'exemples et sans que cela soit considéré comme limitatif, on décrit ci-après la préparation, à partir du D-xylose et du D-ribose, du D-glucose, de nucléosides inverses et analogues de nucléosides inverses imidazoliques ou triazoliques et de leurs dérivés polycycliques dans lesquels un groupement imidazolique ou triazolique et une unité glycofurannique sont associés de manière à former un hétérocycle oxadiazépinique, conformes à la présente invention.

Exemple n°1: Préparation du N-carbamoyl(cyano)méthyl-formimide d'éthyle (3) (étape a) .

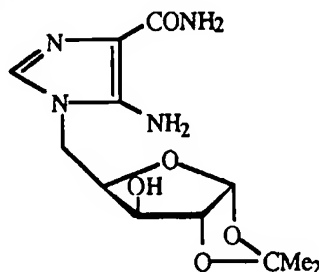
Le N-carbamoyl(cyano)méthyl-formimide d'éthyle est synthétisé à partir de l' $\alpha$ -amino cyanoacétamide (G. Shaw, *Chemistry of Nucleosides and Nucleotides* (1994) Plenum Press, New-York, 3, 263-420) selon le schéma ci-après :



Dans un ballon contenant 1,05 g (14,8 mmol) de réactif  $\alpha$ -aminocyanoacétamide on ajoute 1,7 g (14,8 mmol) d'orthoformiate de triéthyle dans 40 mL d'acétonitrile anhydre. Puis le milieu réactionnel est porté à reflux, sous agitation, pendant 45 min, qui est le temps nécessaire pour former quantitativement le N-carbamoyl(cyano)méthyl-formimide d'éthyle.

Le produit de cette étape a<sub>2</sub> peut être isolé ou plus avantageusement être utilisé dans son milieu réactionnel.

Exemple n°2 : Préparation du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose.



Le milieu réactionnel issu de l'exemple 1 (étape a<sub>2</sub>) est refroidi à 0°C et l'on ajoute une solution de 2,0 g (10,6 mmol) de 5-amino-1,2-O-isopropylidène-5-désoxy- $\alpha$ -D-xylofuranose dans 50 mL d'acétonitrile anhydre. Après 30 min, l'ensemble est placé à température ambiante pendant une nuit. Le milieu réactionnel est alors filtré puis évaporé sous pression réduite. Le résidu est chromatographié sur colonne de gel de silice avec comme éluant le mélange acétone-éthanol, 96:4, v/v. On obtient 1,9 g (Rdt= 60%) de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose, sous forme de poudre blanche, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

Pf = 130-131°C

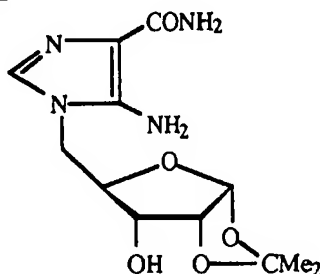
RMN (CDCl<sub>3</sub>/TMS) :

<sup>1</sup> H	δ(ppm)	J <sub>H-H</sub>	(Hz)	<sup>13</sup> C*	δ(ppm)
H-1'	5,94 (d)	J <sub>(1',2')</sub>	3,9	C-1'	104,4
H-2'	4,52 (d)	J <sub>(2',3')</sub>	0,0	C-2'	85,0
H-3'	3,98 (m)	J <sub>(3',4')</sub>	2,8	C-3'	73,4
H-4'	4,28 (m)	J <sub>(3,OH)</sub>	5,0	C-4'	77,9
H-5a	3,93 (m)	J <sub>(5a,5b)</sub>	14,6	C-5'	41,8
H-5b	4,03 (m)	J <sub>(4',5a)</sub>	8,1	C-2	130,2
NH <sub>2</sub>	5,76 (s)	J <sub>(4',5b)</sub>	4,4	C-4	110,7
CONH <sub>2</sub>	6,70 (s)			C-5	142,9
	6,80 (s)			CONH <sub>2</sub>	166,6
H-2	7,12 (s)			C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	110,6
				C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	26,0-26,6

\*Spectre RMN <sup>13</sup>C effectué dans DMSO-*d*<sub>6</sub>.

5

Exemple n°3 : Préparation du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-ribofuranose.

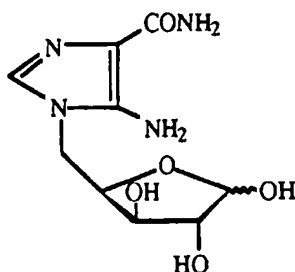


- 10 Le 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-ribofuranose est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 2. A partir de 2,0 g (10,6 mmol) de 5-amino-1,2-*O*-isopropylidène-5-désoxy-α-D-ribofuranose, on isole après une nuit, 1,8 g (Rdt=58 %) de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-ribofuranose, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.
- 15 Pf=213°C.

RMN (DMSO-*d*<sub>6</sub>/TMS)

<sup>13</sup> C	δ(ppm)
C-1'	103,2
C-2'	78,7
C-3'	72,0
C-4'	77,3
C-5'	43,4
C-2	130,5
C-4	111,6
C-5	143,1
CONH <sub>2</sub>	166,5
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	112,4
C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	26,1-26,4

Exemple n°4 : Préparation du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-α,β-D-xylofuranose.



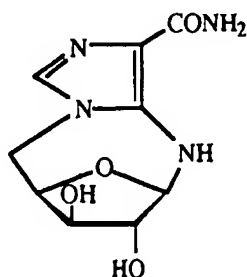
5

Dans un ballon surmonté d'un réfrigérant, on introduit 0,30 g (0,98 mmol) de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-xylofuranose et 10 mL d'une solution aqueuse d'acide trifluoroacétique (2%), le milieu est maintenu sous bonne agitation pendant 5 h à 80°C. Après élimination du solvant sous pression réduite, le mélange est évaporé deux fois avec de l'eau et 3 fois avec l'éthanol afin d'éliminer les traces d'acide, on obtient le produit déprotégé 0,24 g (Rdt= 92%) sous forme, d'après le spectre RMN <sup>13</sup>C, d'un mélange d'anomères α et β (α / β = 1 / 1).

10

Exemple n°5 : Préparation du 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-xylofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole à partir du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-α,β-D-xylofuranose .

15



Dans un ballon contenant 0,24 g ( 0,90 mmol) de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy- $\alpha,\beta$ -D-xylofuranose, on ajoute 15 mL de MeOH anhydre et 0,20 g de  $\text{NH}_4\text{Cl}$ . Le milieu réactionnel est maintenu sous bonne agitation et à reflux pendant 6h (64°C). Le test de Bratton et Marshall permet de constater la disparition du produit de départ, le milieu est filtré puis évaporé à sec. Le brut est chromatographié sur colonne de gel de silice avec comme éluant un mélange  $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH. Après recristallisation dans le méthanol, on obtient 0,14 g (Rdt = 60%) de 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole, sous forme d'une poudre blanche, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .  
Pf = 210°C (décomposition)

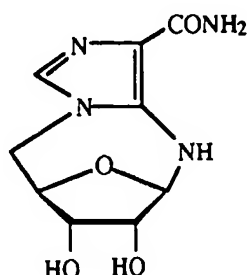
RMN (DMSO- $d_6$ /TMS)

$^1\text{H}$	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{H-H}}$	(Hz)	$^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm)
H-1'	4,85 (d)	$J_{(1',2')}$	0,0	C-1'	92,3
H-2'	3,55 (m)	$J_{(1',\text{NH})}$	4,6	C-2'	82,9
H-3'	4,07 (m)	$J_{(2',3')}$	0,0	C-3'	78,0
H-4'	4,49 (m)	$J_{(2',\text{OH})}$	4,6	C-4'	76,9
H-5'a	3,70 (dd)	$J_{(3',4')}$	7,6	C-5'	49,2
H-5'b	4,37 (m)	$J_{(3',\text{OH})}$	4,2	C-2	132,1
H-2	7,18 (s)	$J_{(5'a,5'b)}$	14,3	C-4	115,0
3'-OH	5,40 (d)	$J_{(4',5'a)}$	2,3	C-5	143,2
2'-OH	5,48 (d)	$J_{(4',5'b)}$	1,9	$\text{CONH}_2$	166,4
$\text{CONH}_2$	6,80 (s)				
	6,95 (s)				
NH	7,23 (d)				

Exemple n°6 : Préparation du 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole à partir du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose.

500 mg (1,67 mmol) de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose sont placés, sous agitation, à température ambiante dans un ballon contenant 5 mL du mélange  $\text{CF}_3\text{COOH-H}_2\text{O}$  (9:1, v/v). Après 6 heures de réaction, l'acide trifluoroacétique est évaporé. On obtient après chromatographie du résidu sur gel de silice (éluant : hexane-acétone), 250 mg (Rdt= 62 %) de 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ . Les constantes physicochimiques sont identiques à celles décrites dans l'exemple 5.

Exemple n°7 : Préparation du 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole à partir du 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-ribofuranose.



- 5 Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 6. A partir de 500 mg de 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-ribofuranose (1,67 mmol), on isole après 5 minutes de réaction, 240 mg (Rdt=60%) de 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole, sous forme de cristaux brunâtres, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

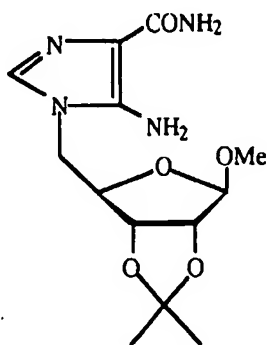
Pf=213°C (décomposition à 233°C).

RMN (DMSO-*d* 6 /TMS)

$^1\text{H}$	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{H-H}}$	(Hz)	$^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm)
H-1'	5,08 (d)	$J_{(1',2')}$	0,0	C-1'	92,9
H-2'	3,67 (dd)	$J_{(1',\text{NH})}$	4,4	C-2'	76,1
H-3'	3,78-3,87 (m)	$J_{(2',3')}$	nd	C-3'	71,4
H-4'	4,32 (m)	$J_{(2',\text{OH})}$	5,6	C-4'	83,0
H-5'a	4,47 (dd)	$J_{(3',4')}$	nd	C-5'	51,7
H-5'b	3,78-3,87 (dd)	$J_{(3',\text{OH})}$	5,6	C-2	131,9
3'-OH	5,05 (d)	$J_{(5'a,5'b)}$	14,1	C-4	114,8
2'-OH	5,13 (d)	$J_{(4',5'a)}$	2,2	C-5	142,9
CONH <sub>2</sub>	6,80 ; 6,93 (s)	$J_{(4',5'b)}$	nd	CONH <sub>2</sub>	166,1
H-2	7,22 (s)				
NH	7,22 (d)				

nd : non déterminée

Exemple n°8 : Préparation du 5-amino-1-(1'-O-méthyl-5'-désoxy-β-D-ribofuranos-5'-yl)-4-carbamoylimidazole.



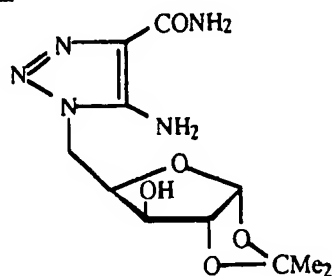
- 5 Le 5-amino-1-(1'-O-méthyl-5'-désoxy-β-D-ribofuranos-5'-yl)-4-carbamoylimidazole est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 2. A partir de 2,15 g (20,6 mmol) de 5-amino-2,3-O-isopropylidène-5-désoxy-β-D-ribofuranoside de méthyle, on obtient, après chromatographie sur colonne de gel de silice avec comme éluant le mélange ternaire acétone/hexane/éthanol : 47/47/6, 1,14 g (Rdt=35%) de 5-amino-1-(1'-O-méthyl-5'-désoxy-β-D-ribofuranos-5'-yl)-4-carbamoylimidazole, , pur d'après les analyses chromatographiques et RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

Rf = 0,84 ( $\text{CH}_2\text{Cl}_2$ -MeOH; 2:1) Pf=187-188°C

RMN (DMSO- $d_6$  /TMS)

$^1\text{H}$	$\delta$ (ppm)	$J_{\text{HH}}$	(Hz)	$^{13}\text{C}$	$\delta$ (ppm)
H-1'	4,45 (d)	$J_{(1',2')}$	4,2	C-1'	109,2
H-2'	4,70 (t)	$J_{(2',3')}$	5,9	C-2'	84,4
H-3'	4,67 (d)	$J_{(3',4')}$	0,0	C-3'	81,1
H-4'	4,39 (t)	$J_{(5'a,4')}$	7,1	C-4'	83,3
H-5'a	3,95 (dd)	$J_{(5'b,4')}$	7,7	C-5'	45,7
H-5'b	3,85 (dd)	$J_{(5'a,5'b)}$	14,3	C-2	130,1
H-2	7,13 (s)			C-4	111,6
CONH <sub>2</sub>	6,78 (s)			C-5	142,7
	6,68 (s)			$\underline{\text{C}}\text{ONH}_2$	166,6
NH <sub>2</sub>	5,84 (s)			$\text{O}\underline{\text{C}}\text{H}_3$	54,7
$\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$	1,23 (s)			$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$	112,6
	1,35 (s)			$\text{C}(\underline{\text{CH}}_3)_2$	24,5
$\text{O}(\underline{\text{CH}}_3)$	3,3 (s)				26,1

Exemple n°9 : Préparation du 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose.



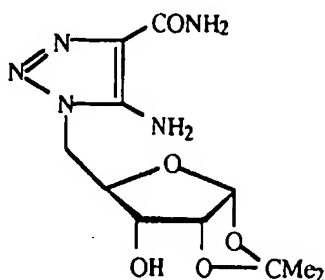
- 5 A une solution de 1,17 g (21 mmol) de KOH dans 3 mL d'eau, on ajoute successivement 1,76 g (21 mmol) de cyanoacétamide en solution dans 30 mL de DMF puis lentement 3,0 g (14 mmol) de 5'-azido-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose. Après 24 heures d'agitation, le milieu réactionnel est filtré sur célite et le filtrat évaporé sous pression réduite. Le résidu est repris par 60 mL de méthanol et la solution est neutralisée sur résine Dowex 50H<sup>+</sup>. Après
- 10 filtration, le filtrat est évaporé sous pression réduite et le résidu sirupeux obtenu est chromatographié sur gel de silice (éluant : hexane-acétone) pour conduire à 3,67 g (Rdt = 88%) de 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose, sous forme de cristaux blancs, , pur d'après les analyses chromatographiques et RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.
- 15 Pf = 190°C (décomposition)

RMN (DMSO-*d* 6 /TMS)

<sup>1</sup> H	$\delta$ (ppm)	J <sub>H-H</sub>	(Hz)	<sup>13</sup> C	$\delta$ (ppm)
H-1'	5,87 (d)	J <sub>(1',2')</sub>	3,5	C-1'	104,3
H-2'	4,46 (d)	J <sub>(2',3')</sub>	0,0	C-2'	84,9
H-3'	4,08 (m)	J <sub>(3',4')</sub>	nd	C-3'	73,4
H-4'	4,39 (m)	J <sub>(3,OH)</sub>	4,6	C-4'	77,9
2xH-5	4,32 (m)			C-5'	44,8
NH <sub>2</sub>	6,24 (s)			C-4	121,6
CONH <sub>2</sub>	7,42 (s)			C-5	144,8
	7,07 (s)			CONH <sub>2</sub>	164,2
				C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	110,6
				C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	25,9-26,5



Exemple n°10 : Préparation du 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-ribofuranose

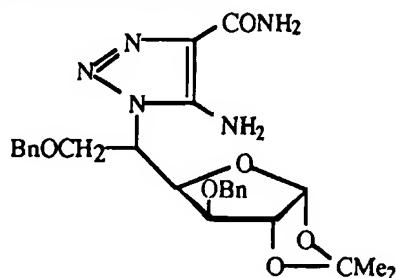


Le 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-ribofuranose est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9. A partir de 2,0 g (9,3 mmol) de 5-azido-1,2-O-isopropylidène-5-désoxy-α-D-ribofuranose, on isole 2,36 g (Rdt = 85%) de 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-ribofuranose, sous forme de cristaux blancs, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .  
Pf=169°C.

RMN (DMSO- $d_6$  /TMS)

$^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})$	$J_{\text{H-H}}$	(Hz)	$^{13}\text{C}$	$\delta(\text{ppm})$
H-1'	5,64 (d)	$J_{(1',2')}$	3,4	C-1'	103,3
H-2'	4,48 (dd)	$J_{(2',3')}$	4,3	C-2'	78,8
H-3'	3,70 (m)	$J_{(3',4')}$	8,8	C-3'	72,3
H-4'	4,09 (m)	$J_{(3,\text{OH})}$	6,4	C-4'	77,3
H-5a	4,42 (m)	$J_{(5a,5b)}$	15,0	C-5'	46,3
H-5b	4,27 (m)	$J_{(4',5a)}$	2,2	C-4	121,6
NH <sub>2</sub>	6,08 (s)	$J_{(4',5b)}$	6,6	C-5	145,3
CONH <sub>2</sub>	7,43 (s)			CONH <sub>2</sub>	164,2
	7,08 (s)			C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	111,6
				C(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	26,2-26,4

Exemple n°11 : Préparation du 3',6'-di-O-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose



Le 3',6'-di-O-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 9. A partir de 1,0 g (2,4 mmol) de 5-azido-3',6'-di-O-benzyl-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène-α-D-glucofuranose, on

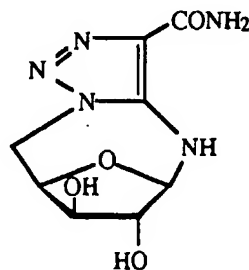
isole, après 72 heures 0,99 g (Rdt = 83%) de 3',6'-di-*O*-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose, sous forme de cristaux blancs, , pur d'après les analyses chromatographiques et RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

Pf=66-68°C.

5 RMN (DMSO-*d* 6 /TMS)

$^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})$	$J_{\text{H-H}}$	(Hz)	$^{13}\text{C}$	$\delta(\text{ppm})$
H-1'	5,84 (d)	$J_{(1',2')}$	3,7	C-1'	103,9
H-2'	4,85 (dd)	$J_{(2',3')}$	0	C-2'	81,2
H-3'	4,02 (d)	$J_{(3',4')}$	2,7	C-3'	80,4
H-4'	4,76 (d)	$J_{(4',5')}$	0	C-4'	77,9
H-5'	4,82 (dd)	$J_{(5',6'a)}$	8	C-5'	56,2
H-6'a	3,89 dd)	$J_{(5',6'b)}$	2,6	C-6'	67,9
H-6'b	3,66 (dd)	$J_{(6'a,6'b)}$	9,8	C-4	121,4
2xCH <sub>3</sub>	1,26;1,38 (s)			C-5	145,5
NH <sub>2</sub>	6,30 (s)			CONH <sub>2</sub>	164,4
CONH <sub>2</sub>	7,41 (s)			$\underline{\text{C}}(\text{CH}_3)_2$	110,9
	7,09 (s)			$\text{C}(\underline{\text{C}}\text{H}_3)_2$	26,1-26,5
2CH <sub>2</sub> (Bn)	4,71-4,29 (m)			CH <sub>2</sub> (Bn)	71,9-70,7
Ph (Bn)	7,41-7,09 (m)			Ph (Bn)	137,6-127,3

Exemple n°12 : Préparation du 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole à partir du 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose.



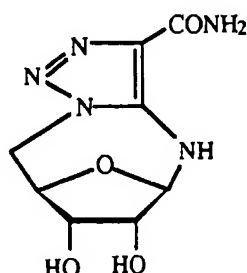
Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 6. A partir de 500 mg ( 1,7 mmol) de 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose, on isole après 6 heures 250 mg (Rdt = 62%) de 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole, sous forme de cristaux jaunes pales, , pur d'après les analyses chromatographiques et RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .

Pd=238°C.

RMN (DMSO-*d* 6 /TMS)

<sup>13</sup> C	δ(ppm)
C-1'	91,6
C-2'	77,1
C-3'	83,6
C-4'	76,7
C-5'	51,6
C-4	123,1
C-5	144,7
CONH <sub>2</sub>	163,9

Exemple n°13 : Préparation du 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole à partir du 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-ribofuranose.



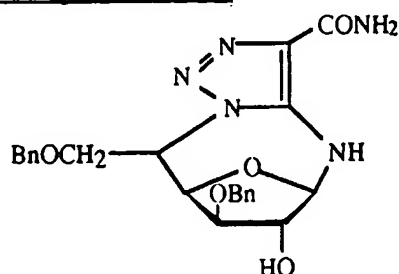
Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 6. A partir de 500 mg ( 1,7 mmol) de 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène-α-D-ribofuranose, on isole après 5 minutes de réaction, 225 mg (Rdt = 56%) de 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-ribofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole, sous forme de cristaux jaunes pâles, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN <sup>1</sup>H et <sup>13</sup>C.

Pd=250°C.

RMN (DMSO-*d* 6 /TMS)

<sup>1</sup> H	δ(ppm)	J <sub>H-H</sub>	(Hz)	<sup>13</sup> C	δ(ppm)
H-1'	5,21 (d)	J <sub>(1',2')</sub>	0,0	C-1'	92,4
H-2'	3,72 (t)	J <sub>(2',3')</sub>	5,9	C-2'	76,1
H-3'	3,89 (dt)	J <sub>(3',4')</sub>	2,1	C-3'	71,6
H-4'	4,40 (m)	J <sub>(4',5b)</sub>	2,7	C-4'	81,9
H-5'a	4,83 (dd)	J <sub>(5a,5b)</sub>	14,3	C-5'	54,8
H-5'b	4,23 (dd)	J <sub>(4',5a)</sub>	1,3	C-4	122,7
NH	7,56 (d)	J <sub>(1',NH)</sub>	3,8	C-5	144,7
CONH <sub>2</sub>	7,56 (s)			CONH <sub>2</sub>	163,8
	7,18 (s)				

Exemple n°14 : Préparation 1,5'-cyclo-5-(3',6'-di-*O*-benzyl-5'-désoxy- $\beta$ -D-glucofuranose)-4-carbamoyltriazone à partir du 3',6'-di-*O*-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazo-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose.



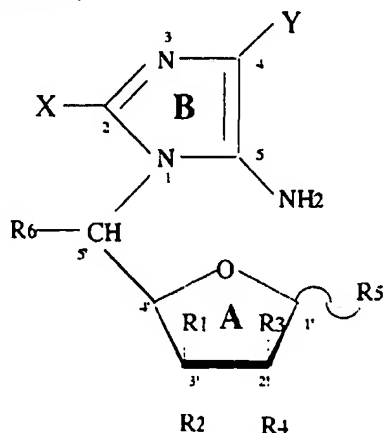
Le 1,5'-cyclo-5-(3',6'-*O*-benzyl-5'-désoxy- $\beta$ -D-glucofuranose)-4-carbamoyltriazone est préparé selon la méthode décrite à l'exemple 6. A partir de 500 mg (1 mmol) de 3',6'-di-*O*-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazo-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose, on isole après 48 heures de réaction, 260 mg (Rdt = 60%) de 1,5'-cyclo-5-(3',6'-di-*O*-benzyl-5'-désoxy- $\beta$ -D-glucofuranose)-4-carbamoyltriazone, sous forme de cristaux jaunes pâles, pur d'après les analyses chromatographiques et RMN  $^1\text{H}$  et  $^{13}\text{C}$ .  
Pf=103°C.

RMN (DMSO-*d* 6 /TMS)

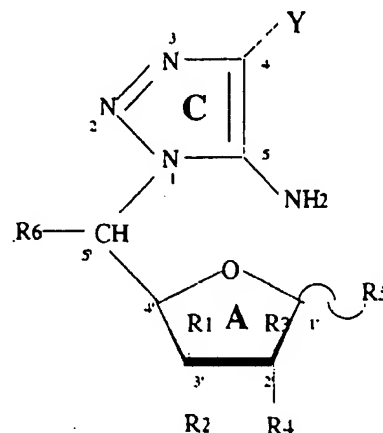
$^1\text{H}$	$\delta(\text{ppm})$	$J_{\text{H-H}}$	(Hz)	$^{13}\text{C}$	$\delta(\text{ppm})$
H-1'	5,04 (d)	$J_{(1',2')}$	0	C-1'	91,8
H-2'	3,74 (d)	$J_{(2',3')}$	0	C-2'	81,1
H-3'	4,92 (d)	$J_{(3',4')}$	7,7	C-3'	75,3
H-4'	4,15 (dd)	$J_{(4',5')}$	2,7	C-4'	85,3
H-5'	5,09 (m)	$J_{(5',6'a)}$	8,0	C-5'	60,5
H-6'a	3,71 (m)	$J_{(5',6'b)}$	7,0	C-6'	68,1
H-6'b	3,59 (dd)	$J_{(6'a,6'b)}$	9,6	C-4	123,4
NH	7,57 (d)	$J_{(1',\text{NH})}$	4,5	C-5	144,0
CONH <sub>2</sub>	7,35-7,15 (sl)			CONH <sub>2</sub>	163,7
	7,66 (s)			CH <sub>2</sub> (Bn)	71,9-71,4
2CH <sub>2</sub> (Bn)	7,09 (s)			Ph (Bn)	137,8-126,6
Ph (Bn)	4,53-4,44 (m)				
	7,35-7,15 (m)				

# Revendications

1- Procédé de synthèse régiospécifique, à partir d'un pentose ou d'un hexose, de composés  
 5 imidazoliques ou triazoliques permettant d'obtenir des nucléosides inverses et analogues de  
 nucléosides inverses imidazoliques de type 5'-(5-amino-imidazol-1-yl)-5'-  
 désoxyglycofuranose substitués ou non en position -2 et / ou -4 et des nucléosides inverses et  
 analogues de nucléosides inverses 1,2,3-triazoliques de type 5'-(5-amino-triazol-1-yl)-5'-  
 désoxyglycofuranose substitués ou non en position -4 répondant respectivement aux formules  
 10 générales I et II,

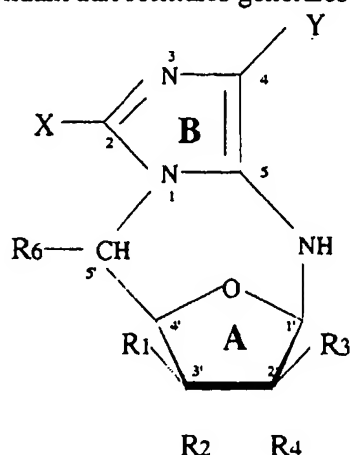


I

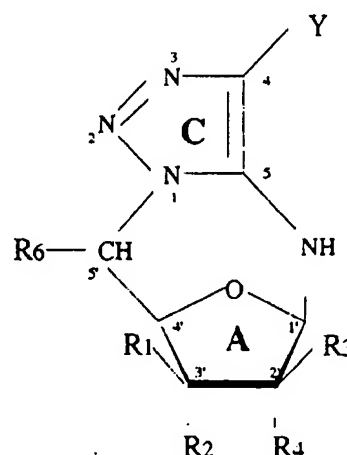


II

ainsi que leurs dérivés polycycliques, de type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-  
 glycofuranosylamino-imidazole et de type 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy-β-D-glycofuranosylamino)-  
 15 triazole répondant aux formules générales III et IV



III



IV

20 dans lesquelles, pour l'unité A, les groupements R<sub>1</sub>, R<sub>2</sub>, R<sub>3</sub>, R<sub>4</sub> sont choisis parmi les atomes  
 ou groupes d'atomes H, OH, CN, N<sub>3</sub>, halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate,  
 amine. Le groupement R<sub>5</sub> est choisi parmi OH, OR, OCOR avec R choisi parmi alkyle, allyle,  
 benzyle, aryle, ou faisant partie d'un groupement 1,2-acétal. L'atome ou groupe d'atomes R<sub>6</sub>  
 est choisi parmi H, -CH<sub>2</sub>OH, -CH<sub>2</sub>OR, -CH<sub>2</sub>OCOR avec R choisi parmi alkyle, allyle,

benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore  $R_6$ , peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, dans l'unité B, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi parmi H, alkyle, aryle, et dans les unités B et C le groupe d'atomes Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B ou triazolique C.

La présente invention est caractérisée en ce que le procédé comprend au plus les étapes suivantes :

une étape première (a) de synthèse d'un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type imidazolique,

une deuxième étape (b) (ou première dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type triazolique) de synthèse régiospécifique d'un nucleoside inverse ou analogues de nucléosides inverses imidazolique ou triazolique,

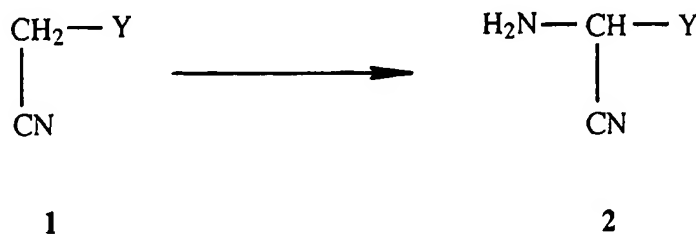
une étape troisième (c) (ou deuxième dans le cas de la préparation de nucleosides inverses ou analogues de nucléosides inverses de type triazolique) de cyclisation intramoléculaire conduisant à un hétérocycle oxadiazépinique.

L'étape (c) peut être suivie de la modification des groupements X et Y, une des modifications du groupement Y permettant la création d'un hétérocycle supplémentaire reliant l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou de l'unité C à l'atome de carbone C-4 de l'unité B ou de l'unité C.

2- Procédé selon la revendication 1 caractérisé en ce que le pentose est choisi par exemple parmi arabinose, lyxose, ribose, désoxyribose, xylose et l'hexose est choisi par exemple parmi glucose, galactose, allose, mannose.

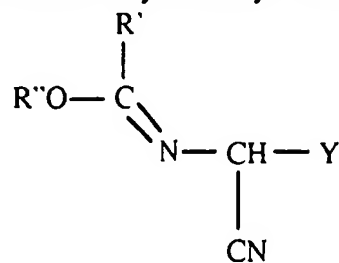
3- Procédé selon les revendications 1 et 2 caractérisé en ce que l'étape (a) de synthèse d'un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle comprend la séquence suivante : une étape  $a_1$  conduisant à un dérivé cyano- $\alpha$ -aminé, une étape  $a_2$  conduisant à un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle.

L'étape  $a_1$  est caractérisée par l'introduction du groupement aminé en position  $\alpha$  sur le dérivé nitrile de type 1 pour conduire au dérivé cyano- $\alpha$ -aminé de type 2.



Le groupement Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide ou leurs précurseurs ou encore choisi de telle sorte qu'il permette directement ou indirectement la formation d'un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique porté par le cycle imidazolique B ou triazolique C.

L'étape a<sub>2</sub>, conduisant à un dérivé N-cyanométhyl imidate d'alkyle de type 3.

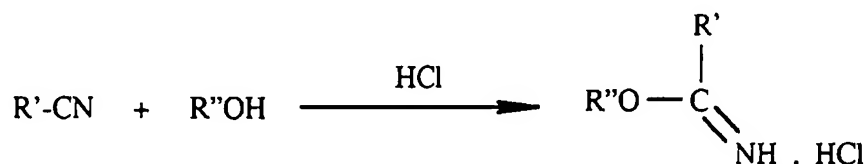


3

dans lequel R' est choisi parmi H, alkyle, aryle, R'' est choisi parmi alkyle, aryle, et Y comme défini précédemment (cf étape a<sub>1</sub>), est caractérisée en ce qu'elle peut être menée :

- soit en une étape par réaction sur le dérivé de type 2 d'un orthoformiate de type R'-C(OR'')<sub>3</sub>, avec R' et R'' comme définis précédemment, dans un solvant polaire qui peut être choisi par exemple parmi acétonitrile, dichlorométhane, chloroforme, à la température appropriée :

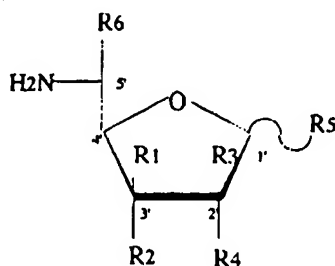
- soit en deux étapes : préparation du chlorhydrate d'imine ci-après,



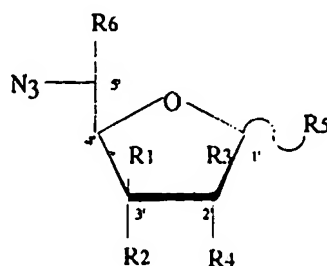
par action, en présence de HCl anhydre à la température appropriée, du nitrile R'-CN sur l'alcool R''OH avec R' et R'' comme définis précédemment;

suivie de sa condensation sur le dérivé de type 3, à la température appropriée, dans un solvant polaire qui peut être choisi par exemple parmi acétonitrile, dichlorométhane.

4- Procédé selon les revendications 1 à 3 caractérisé en ce que l'étape (b) de synthèse régiospécifique du nucléoside inverse, ou de l'analogue de nucléoside inverse, est réalisée pour les composés de type I par condensation de l'imidate de type 3 sur l'aminofuranose de type 4, avec R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> comme définis précédemment, ou encore pour les composés de type II par condensation d'un nitrile de type 1 sur l'azidofuranose de type 5, avec R<sub>1</sub>-R<sub>6</sub> comme définis précédemment,



4



5

à la température appropriée, dans un solvant polaire choisi par exemple parmi acétonitrile, dichlorométhane, chloroforme, tétrahydrofurane, diméthylformamide, en présence ou non pour

5

l'imidate 3 issu de l'étape (a), soit *in situ* dans le milieu réactionnel de l'étape (a).

10



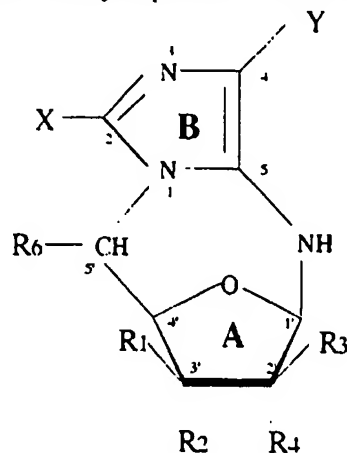
15

25

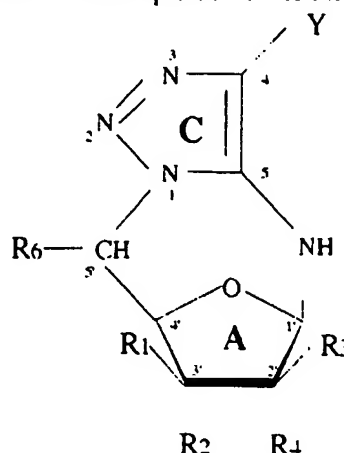
30



caractérise en ce qu'elle est réalisée par la cyclisation intramoléculaire résultant de l'attaque de l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou C sur le site anomérique de l'unité A.



III



IV

Dans les produits de type III et IV obtenus, les groupements  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN,  $N_3$ , halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine, l'atome ou groupe d'atomes  $R_6$  est choisi parmi H,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OR$ ,  $-CH_2OCOR$  avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore  $R_6$  peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi parmi H, alkyle, aryle, et le groupe d'atomes Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B (composés de type III) ou avec l'atome d'azote exocyclique du cycle triazolique C (composés de type IV).

Lorsque dans les dérivés de type I ou II,  $R_5$  appartient à un groupement 1',2'-acétal, il doit être procédé à la désacétalisation préalable régénérant le groupement OH anomérique. Cette réaction peut être réalisée dans un solvant hydroxylé SOH par acido-catalyse soit en phase homogène, soit en phase hétérogène. Le solvant hydroxylé SOH peut être l'eau, un alcanol, un mélange eau - alcanol, un mélange alcanol - alcanol, ou encore eau ou alcanol associé à un cosolvant non hydroxylé. L'alcanol peut être choisi par exemple parmi le méthanol, l'éthanol, le propanol. Le cosolvant non hydroxylé peut être choisi par exemple parmi le dioxane, le tétrahydrofurane.

L'acido-catalyse peut être réalisée par l'addition au milieu, d'acides organique ou minéral ou encore de résine acide. L'acide organique peut être choisi parmi les acides carboxyliques ou sulfoniques, comme par exemple les acides formique, acétique, trifluoroacétique, paratoluènesulfonique. L'acide minéral peut être choisi par exemple parmi les acides sulfurique, chlorhydrique, nitrique, phosphorique. La résine acide peut être choisie par exemple parmi Amberlite, Amberlyst, Dowex.

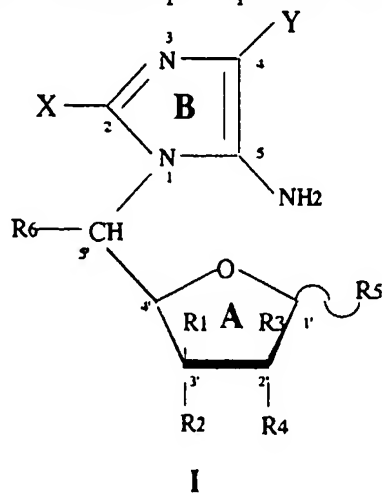
La cyclisation à partir des dérivés de type I ou II porteurs d'un groupement OH sur le site anomérique ( $R_5 = OH$ ) peut s'effectuer à la température appropriée dans un solvant polaire

anhydre en présence d'un acide minéral ou organique comme défini précédemment pour la désacétalisation ou encore d'un sel minéral. Le solvant polaire peut être choisi par exemple parmi méthanol, éthanol, alcanol. Le sel minéral peut être choisi par exemple parmi  $\text{NH}_4\text{Cl}$ , les halogénures alcalins,  $\text{MgSO}_4$ , les sulfates alcalins. Selon la nature du catalyseur acide utilisé, sa concentration et les conditions opératoires retenues, les étapes de désacétalisation et de cyclisation peuvent avantageusement être conduites simultanément.

La cyclisation peut être accélérée après avoir activé le site anomérique de l'unité A.  $\text{R}_5$  peut alors être choisi par exemple parmi les halogénures comme par exemple chlorure, bromure, iodure, ou parmi les éthers comme par exemple méthylique, éthylique, alkylique, allylique, benzylique, arylique, ou parmi les esters comme par exemple acétate, propanoate, sulfonate, benzoate. Alors la cyclisation peut se réaliser dans un solvant aprotique anhydre en présence d'un acide de Lewis ou d'un dérivé silylé. Le solvant peut être choisi par exemple parmi dichlorométhane, dichloroéthane, tétrahydrofurane, acétonitrile. L'acide de Lewis peut être choisi par exemple parmi  $\text{SnCl}_2$ ,  $\text{SnCl}_4$ ,  $\text{ZnCl}_2$ . Le dérivé silylé peut être choisi par exemple parmi  $\text{Me}_3\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$ ,  $\text{tBuMe}_2\text{SiOSO}_2\text{CF}_3$ .

L'étape (c) peut être suivie de la modification des groupements X et Y pour obtenir le produit final souhaité. La modification du groupement Y peut, par exemple, permettre de créer un hétérocycle supplémentaire reliant l'atome d'azote exocyclique de l'unité B ou de l'unité C à l'atome de carbone C-4 de l'unité B ou de l'unité C.

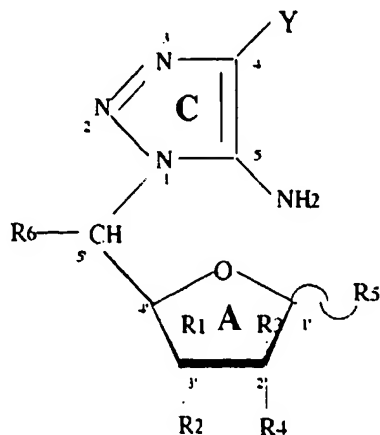
6- Molécules de formule générale I obtenues par le procédé selon l'une des revendications 1 à 4,



dans laquelle, pour l'unité A, les groupements  $\text{R}_1$ ,  $\text{R}_2$ ,  $\text{R}_3$ ,  $\text{R}_4$  sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN,  $\text{N}_3$ , halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine. Le groupement  $\text{R}_5$  est choisi parmi OH, OR,  $\text{OCOR}$  avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, ou faisant partie d'un groupement 1,2-acétal. L'atome ou groupe d'atomes  $\text{R}_6$  est choisi parmi H,  $-\text{CH}_2\text{OH}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OR}$ ,  $-\text{CH}_2\text{OCOR}$  avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore  $\text{R}_6$  peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, dans l'unité B, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi parmi H, alkyle, aryle, le groupe d'atomes Y est

choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B.

7- Molécules de formule générale II obtenues par le procédé selon l'une des revendications 1 à 4,

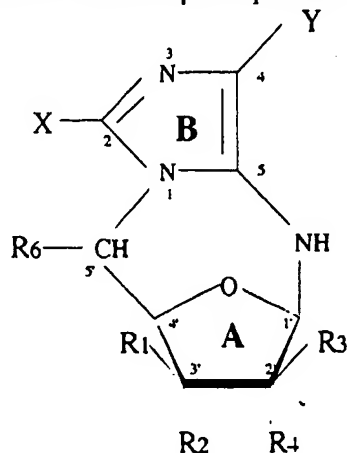


II

dans laquelle, pour l'unité A, les groupements  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN,  $N_3$ , halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine.

Le groupement  $R_5$  est choisi parmi OH, OR, OCOR avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, ou faisant partie d'un groupement 1,2-acétal. L'atome ou groupe d'atomes  $R_6$  est choisi parmi H,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OR$ ,  $-CH_2OCOR$  avec R choisi parmi méthyle, éthyle, alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore  $R_6$  peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, dans l'unités C le groupe d'atomes Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle triazolique C.

8- Molécules de formule générale III obtenues par le procédé selon l'une des revendications 1 à 5,

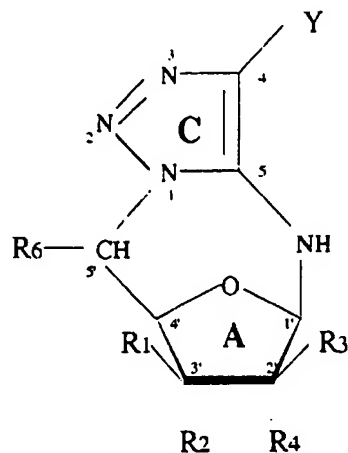


III

dans laquelle, pour l'unité A, les groupements  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN,  $N_3$ , halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine, l'atome ou groupe d'atomes  $R_6$  est choisi parmi H,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OR$ ,  $-CH_2OCOR$  avec R

choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore  $R_6$  peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, dans l'unité B, l'atome ou groupe d'atomes X est choisi parmi H, alkyle, aryle, le groupe d'atomes Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle imidazolique B.

9- Molécules de formule générale IV obtenues par le procédé selon l'une des revendications 1 à 5,



IV

dans laquelle, pour l'unité A, les groupements  $R_1$ ,  $R_2$ ,  $R_3$ ,  $R_4$  sont choisis parmi les atomes ou groupes d'atomes H, OH, CN,  $N_3$ , halogène, éther, acétal, ester, acide, amide, imidate, amine, l'atome ou groupe d'atomes  $R_6$  est choisi parmi H,  $-CH_2OH$ ,  $-CH_2OR$ ,  $-CH_2OCOR$  avec R choisi parmi alkyle, allyle, benzyle, aryle, un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure ou encore  $R_6$  peut être un halogénoalkyle, l'halogène étant choisi parmi chlorure, bromure, fluorure, dans l'unités C le groupe d'atomes Y est choisi parmi les groupements aldéhyde, cétone, nitrile, ester, amide, ou encore choisi de telle sorte qu'il forme un hétérocycle avec l'atome d'azote exocyclique du cycle triazolique C.

10- Le 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose.

11- Le 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-ribofuranose.

12- Le 5'-(5-amino-4-carbamoylimidazol-1-yl)-5'-désoxy- $\alpha$ , $\beta$ -D-xylofuranose.

13- Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole.

14- Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-ribofuranosylamino)-4-carbamoylimidazole

15- Le 5-amino-1-(1'-O-méthyl-5'-désoxy- $\beta$ -D-ribofuranos-5'-yl)-4-carbamoylimidazole.

16- Le 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-xylofuranose.

17- Le 5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-O-isopropylidène- $\alpha$ -D-ribofuranose.

- 18- Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-xylofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole.
- 19- Le 1,5'-cyclo-5-(5'-désoxy- $\beta$ -D-ribofuranosylamino)-4-carbamoyltriazole
- 20- Le 3',6'-di-*O*-benzyl-5'-(5-amino-4-carbamoyltriazol-1-yl)-5'-désoxy-1,2-*O*-isopropylidène- $\alpha$ -D-glucofuranose.
- 5 21- Le 1,5'-cyclo-5-(3',6'-di-*O*-benzyl-5'-désoxy- $\beta$ -D-glucofuranose)-4-carbamoyltriazole.
- 22- Médicament actif dans le domaine des antiviraux, des antibiotiques, des tumeurs prémalignes et malignes, des leucémies aiguës et chroniques contenant un composé selon l'une quelconque des revendications 6 à 21.